

后DAA时代抗HCV治疗的现状及存在问题

张莹, 颜学兵

张莹, 颜学兵, 徐州医科大学附属医院感染性疾病科 江苏省徐州市 221002

颜学兵, 教授, 主要从事病毒性肝炎的诊断、治疗及预防方面的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81371867; 江苏省医学科技专项-新型临床诊疗技术攻关基金资助项目, No. BL2014033; 江苏省“科教兴卫”医学重点人才培养基金资助项目, No. RC2011117; 江苏省“六大人才高峰”基金资助项目, No. 2011-WS-068.

作者贡献分布: 张莹负责述评; 颜学兵负责审校。

通讯作者: 颜学兵, 教授, 221002, 江苏省徐州市淮海西路99号, 徐州医科大学附属医院感染性疾病科. yxbxuzhou@126.com

收稿日期: 2017-02-24

修回日期: 2017-03-22

接受日期: 2017-04-05

在线出版日期: 2017-05-08

Current situation and problems of anti-hepatitis C virus therapy in era of direct-acting antiviral agents

Ying Zhang, Xue-Bing Yan

Ying Zhang, Xue-Bing Yan, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81371867; Jiangsu Provincial Special Medical Program, No. BL2014033; Jiangsu Provincial Outstanding Medical Academic Leader and Innovation Team Program, No. RC2011117; Jiangsu Provincial Six Talent Peaks Project, No. 2011-WS-068.

Correspondence to: Xue-Bing Yan, Professor, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, 99 Huaihai West Road, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China. yxbxuzhou@126.com

Received: 2017-02-24

Revised: 2017-03-22

Accepted: 2017-04-05

Published online: 2017-05-08

Abstract

In recent years, direct-acting antiviral agents (DAAs) have been widely used in clinical practice because of their advantages of high efficacy, ease of use, good tolerability, short duration, and high rate of clinical cure. Since many well-known pharmaceutical companies have been continuously developing DAAs, the listing and update of these drugs are speeding up. With the widespread use of DAAs and the update of guidelines, anti-hepatitis C virus (HCV) treatment has entered an era of oral drug therapy, in other words, the DAA era. However, there are many problems in the use of DAAs for treatment of HCV, so we should be cautious in using them.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis C virus; Chronic hepatitis C; Hepatocellular carcinoma; Direct-acting antiviral agents

Zhang Y, Yan XB. Current situation and problems of anti-hepatitis C virus therapy in era of direct-acting antiviral agents. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(13): 1135-1142 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1135.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1135>

摘要

近年来, 由于直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAAs)具有高效、使用方

背景资料

研制针对抗丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)治疗的直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAAs)一直是国外许多制药公司的热点, 现抗HCV的全口服药物治疗在许多国外地区已开始使用, 这改变了现有抗HCV的治疗方案, 提高了持续病毒学应答率。

同行评议者

刘正稳, 教授, 西安交通大学医学院第一附属医院; 朱传武, 教授, 主任医师, 苏州市第五人民医院肝病科

■ 研发前沿

在国外DAA抗HCV的治疗得到普遍认可,但在我国尚没有一种DAA得到中国食品药品监督管理局的认可,如果对DAAs本身存在的问题及药物之间的相互作用了解不彻底,盲目使用将会对患者造成严重损失.

便、不良反应小、疗程短、临床治愈率高的优点,使其在临床的应用越来越广泛.许多著名的制药公司对其研究不断,其上市及更新的速度未减.随着DAA的广泛应用及指南更新,抗丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)的治疗已经步入全口服药物时期,即已经步入后DAA时代.但在使用DAA抗HCV治疗过程中存在许多问题,使用时需谨慎.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 丙型肝炎病毒; 慢性丙型肝炎; 肝细胞癌; 直接抗病毒药物

核心提要: 抗丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)的治疗已开始步入后直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAAs)时代. DAAs在临床中的应用越来越广泛,但其所带来的问题不容忽视.本文旨在强调使用DAA抗HCV治疗过程中所存在的问题做分析,希望引起重视.

张莹, 颜学兵. 后DAA时代抗HCV治疗的现状及存在问题. 世界华人消化杂志 2017; 25(13): 1135-1142 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1135.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i13.1135>

0 引言

慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)是一个主要的全球健康问题,是引起肝硬化、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、与肝脏相关的死亡的一个主要原因^[1,2].抗丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)的治疗自然也成为一大热点问题.抗HCV的治疗主要经历了三个时期:2011年主要是长效干扰素联合利巴韦林(ribavirin, RBV),即PR方案;2011-2015年为PR+单个直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAAs)和DAA的混合时代,2016年欧洲肝病学会(European Association for the Study of the Liver, EASL)已经完全步入全DAA的时代,不再建议采用PR治疗.DAAs已基本上市,抗HCV的治疗步入了后DAA时代.在后DAAs时代,如何根据不同的患者制定切实可行而且经济的治疗方案变得更为复杂.本文对抗HCV的治疗现状及趋势作一概述.

1 DAA的问世

DAAs具有高效、使用方便、不良反应小、

疗程短、临床治愈率高的优点^[3],尤其是为不能耐受PR治疗方案及特殊人群提供了治疗的选择.抗HCV治疗的DAA更新迅速,可登录<http://www.hcvadvocate.org/hepatitis/hepC/HCVDrugs.html>网站查看.2011年首个DAA上市,直至2015年Daclatasvir(DCV)上市后,将来以单个DAA药物形式上市可能性很小.2011年第1个DAA的药物Boceprevir(BOC)、随后上市的第2个药物Telaprevir(TVR),均于2015年终止上市,另外同年在日本还上市了Asunaprevir(ASV),这3个药物均是第一代NS3/4A的蛋白酶抑制剂(protease inhibitors, PI),针对基因型(genotype, GT)1/4 HCV感染的患者;2013年上市的Simeprevir(SMV),属于第二代的NS3/4A的PI,同年Gileads上市了针对HCV NS5B聚合酶抑制剂的核苷酸类似物Sofosbuvir(SOF),可用于所有GT的治疗;2015年上市了针对NS5A蛋白抑制剂的单药,刚上市时主要用于GT 3的治疗.实际上自DCV上市后,抗HCV的治疗已经步入到后DAA的时代.因为比较容易研制的针对HCV复制的DAA的靶点药物已经完全上市,抗HCV的DAA可以在原来研制的药物上加以改进或3个已知的靶点不同模式的组合^[4],即NS3/4A、NS5A和NS5B(核苷类似物+非核苷类似物).单药上市顺序为NS3/4A(PI)、NS5B(核苷酸类似物、非核苷酸类似物)、NS5A,因为NS3/4A及NS5B具有蛋白功能相对明确且有酶活性,所以他们的抑制剂研制相对容易,故他们的上市早于NS5A.目前已经上市三个靶点的单药如(按照其抗病毒的活性):NS3/4A的有ABT-493>Grazoprevir>Vedroprevir>ASV,而针对NS5A的有:ABT-530>Velpatasvir(VEL)>Ravidasvir>Elbasvir(ELB),但将来以单药上市的可能性极小,更不可能以突破性药物的形式上市.不同靶点药物的特点有:NS3/4A: -previr, NS5B: -buvir, 而NS5A以asvir结尾.

2 固定剂量复合制剂药物的现状及发展方向

现有的固定剂量复合制剂(fixed dosage combination, FDC)上市顺序如下:(1)Harvoni: SOF+LDV(400/90 mg), GT 1/4/5/6, 2014-10-10; (2)Virekira Pak: OBV+PTV+R+D SV(12.5/75/50/250 mg), GT 1/4, 2014-12-19; (3)Technivie: OBV+PTV+R(12.5/75/50/250 mg),

表 1 2014年EASL指南推荐不同GT抗HCV治疗方案

方案		疗程(wk)				
		GT 1	GT 4	GT 2	GT 3	GT 5/6
PR	SOF	12 ¹	12 ¹	12	12 ¹	12 ¹
	SMV	24-48	24-48	/	/	/
	DCV	24	24	/	/	/
SOF	RBV	24	24	12-20 ¹	24	24
	SMV ± RBV	12	12	/	/	/
	DCV ± RBV	12-24	12-24	/	12-24	/

¹为首选方案. EASL: 欧洲肝病学会; GT: 基因型; HCV: 丙型肝炎病毒.

GT 4, 2015-07-24; (4)M2: GZV+ELB(100/50 mg), GT 1/4, 2016-01-28; (5)Eplclusa: SOF+VEL(400/100 mg), 所有GT, 2016-06-28.

由于抗HCV的单药治疗效果不好, 且容易出现耐药, 所以采用了抗人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)的理念鸡尾酒(cocktail)治疗方案. 目前三个靶点四大类药物: NS3/4A、NS5A、NS5B核苷类和NS5B非核苷类联合用于抗HCV的治疗, 理论上可以组合出11种治疗方案: 即(1)NS3/4A+NS5A+NS5B(核苷类+非核苷类); (2)NS3/4A+NS5A+NS5B(非核苷类); (3)NS3/4A+NS5A+NS5B(核苷类); (4)NS3/4A+NS5B(核苷类+非核苷类); (5)NS3/4A+NS5B(核苷类); (6)NS3/4A+NS5B(非核苷类); (7)NS5A+NS5B(核苷类+非核苷类); (8)NS5A+NS5B(核苷类); (9)NS5A+NS5B(非核苷类); (10)NS3/4A+NS5A; (11)NS5B核苷类+NS5B非核苷类.

可能由于针对NS5B的抑制剂的非核苷类似物效果不如核苷类似物, 故凡是其他2个靶点(NS3/4A、NS5A)联合NS5B的都是核苷类似物, 而没有非核苷类似物, 故理论上可以有8种组合, 即: (1)NS3/4A+NS5A+NS5B(核苷类+非核苷类); (2)NS3/4A+NS5A+NS5B(非核苷类); (3)NS3/4A+NS5A+NS5B(核苷类); (4)NS3/4A+NS5B(核苷类+非核苷类); (5)NS3/4A+NS5B(核苷类); (6)NS5A+NS5B(核苷类+非核苷类); (7)NS5A+NS5B(核苷类); (8)NS3/4A+NS5A.

目前已经上市的组合是4种: (1)NS3/4A+NS5A+NS5B(非核苷类)(如: Virekira Pak); (2)NS3/4A+NS5B(核苷类)(如: SOF+SMV);

(3)NS5A+NS5B(核苷类)(如: SOF+DCV、LDV+SOF); (4)NS3/4A+NS5A(如: Technivie). 而在研的组合有2种(将来可能上市): (1)NS3/4A+NS5A+NS5B(核苷类+非核苷类); (2)NS3/4A+NS5A+NS5B(核苷类). 而其他组合能否上市有待于观察有5种(上市的可能性不大): (1)NS3/4A+NS5B(核苷类+非核苷类); (2)NS3/4A+NS5B(非核苷类); (3)NS5A+NS5B(核苷类+非核苷类); (4)NS5A+NS5B(非核苷类); (5)NS5B(核苷类)+NS5B(非核苷类).

因为非核苷类似物的抗HCV效果不如核苷类似物, 因此以上组合在理论上, 上市的可能性不大, 但3个靶点的联合最早上市的是非核苷类似物的组合即Virekira Pak.

2014-2016年DAAs在EASL指南中运用及其变更: 由表1可知: 单个DAA的治疗主要为PR+NS3/4A(具体药物为: BOC、TVR和SMV), 但需注意的是, 含有NS3/4A靶点抑制剂的组合在肝功能失代偿期的患者中运用时要慎重. 而PR+NS5A的治疗方案也在2014年EASL指南中出现过. PR+SOF、SOF+RBV可用于HCV感染的不同GT患者的治疗. 除GT 2的患者首选的治疗方案是SOF+RBV治疗12-20 wk不等外, 余HCV感染的GT患者的首选治疗方案的选择均是PR+SOF治疗12 wk, 需注意在使用含有NS5B的核苷类似物SOF的治疗方案时在肾功能不全患者中要慎重.

由表2可知: PR+SOF仍可用于HCV感染的不同GT患者的治疗, 但不同的是, 该指南相比较2014年指南增加了SOF+DCV用于所有GT患者的治疗, SOF+RBV仅用于GT 2患者的治疗, PR+NS5A的治疗方案不再使用. 对于首选的治疗方案与2014年EASL指南相同.

■ 相关报道

2014年后国外发布了6部关于抗HCV治疗的指南, 2016-10我国更新了HCV感染的诊治指南, 药物相关的说明书更新了多次, 可能发生的不良反应较多, 使用DAAs抗HCV治疗时应慎重.

■ 创新盘点

抗HCV治疗的指南更新迅速, 建议在指南尚不明确的情况下, 慎重选择DAA抗HCV治疗. 本文比较全面地分析了现存DAA存在的问题及可能的未来发展方向.

表 2 2015年EASL指南推荐不同GT的抗HCV治疗方案

方案			疗程(wk)				
			GT 1	GT 4	GT 2	GT 3	GT 5/6
PR	SOF		12 ¹	12 ¹	12	12 ¹	12 ¹
	SMV		24-48	24-48	/	/	/
SOF	LDV	± RBV	8-24	12-24	/	/	24
		3D/r	12-24	/	/	/	/
SOF	SMV	± RBV	12-24	12-24	/	/	/
		DCV	12-24	12-24	12	12-24	12-24
SOF	+RBV		/	/	12-20 ¹	24	/
Viekirax	± RBV		/	12-24	/	/	/

¹为首选方案. EASL: 欧洲肝病学会; GT: 基因型; HCV: 丙型肝炎病毒.

表 3 2016年EASL指南推荐不同GT的治疗方案

方案			疗程(wk)					
			GT 1		GT 4	GT 2	GT 3	GT 5/6
			a	b				
± RBV	SOF	LDV	8-24	8-12 ¹	12-24	/	/	12-24
		VEL	12 ¹	12 ¹	12 ¹	12 ¹	12-24	12 ¹
		DCV	12-24	12 ¹	12-24	12 ¹	12-24	12-24
		SMV	/	/	12-24	/	/	/
Virekira Pak			12-24	8-12 ¹	/	/	/	/
		Technivie	/	?	12-24	/	/	/
		GZV+ELB	12-16	12 ¹	12-16	/	/	/

¹不加RBV. EASL: 欧洲肝病学会; GT: 基因型.

由表3可知: 2016年EASL指南淘汰了所有含PR治疗的方案, 不建议使用单一DAA, 建议至少使用含2个DAA的FDC或者3种药物联合抗HCV治疗. SOF+DCV、SOF+VEL可用于HCV感染的不同GT患者的治疗.

3 DAA抗HCV治疗存在的一些问题或困惑

3.1 指南更新迅速, 药物淘汰迅速, 尚没有提出一线治疗方案 2014年至今国外已经发布了6部关于抗HCV治疗的指南^[5-11], 2016-10我国也更新了HCV感染的诊治指南^[12]. 各种指南更新后我国学者也对抗HCV治疗的方案做了对比及分析^[13-16]. 无论指南更新多少, 尚没有指南指出一线的治疗方案选择.

3.2 药物的安全性 2016年药物相关的说明书更新了多次, 而上市后的药物多数是超说明书外的运用, 可能发生的不良反应较多, 如: 疲劳、乏力、恶心、贫血等, 甚至可引起肝衰竭^[17], 危及生命. 而且, DAA可与多种药物

发生相互作用, 即药物间相互作用(drug-drug Interactions, DDI), 表4对2015、2016年EASL指南的DDI做了比较.

3.3 与DAA相关的HCC 有数据^[18-20]表明: 使用DAA抗HCV的治疗的患者比未治疗的CHC患者而言, HCC的发生率降低, 但并不能完全清除. 第51届EASL年会指出: 因HCV感染而接受DAA治疗的患者中, 伴有HCC病史者出现HCC高复发率. 所以, 未来对接受DAA治疗的所有肝硬化患者均需进行密切监测.

3.4 与DAAs有关的其他问题 (1)肾小球滤过率<30 mL/min•1.73 m²或者需要透析的患者使用DAA, 特别是使用含NS5B药物的组合治疗时, 其剂量及安全性尚不确定, 已有报道并发症的发生^[21-27]; (2)年龄<18岁、孕妇或者乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)/HCV共同感染的CHC患者使用DAA时的具体方案仍有待确定; (3)对于预存的耐药相关变异株的人群而言, 选择含另外靶点的DAA是可行的, 但若是

表 4 2015、2016年EASL指南DDI比较

年份	与HIV抗逆转录病毒药物	与非法娱乐药物	与降脂药物	与CNS药物	与心血管药物	与免疫抑制剂
2015年	20	11	11	19	17	7
2016年	16	11	11	21	19	7

EASL: 欧洲肝病学会; DDI: 药物间相互作用; HIV: 人类免疫缺陷病毒。

对多种DAAs均耐药的患者, 尚无明确的治疗方案; (4)失代偿期肝硬化或进展期肝病的CHC患者使用DAAs抗病毒治疗, 近期治疗效果及长期预后有待进一步评估; (5)在需要行肝移植的失代偿期肝硬化的患者是应先抗HCV, 再移植; 还是先移植, 再抗病毒, 学者看法不一; (6)现没有一种DAA通过了中国食品药品监督管理局的认证, 也就是说DAAs在中国使用是违法的; (7)使用DAAs抗HCV的新治疗方案的治疗成本是另一主要的问题^[28]。

3.5 HCV再感染 在成功治疗HCV后存在高风险的患者仍有再感染的可能, 特别是静脉吸毒者或男性同性恋者每年约为1%-8%^[29-35], 而无干扰素(interferon, IFN)的治疗方案可能会缓解再感染的可能性。就CHC患者使用DAAs治疗方案而言, 其再感染考虑以下两个原因, 首先, 由于疗程短, 治疗方便, 患者对该病认识不到位、不够重视, 以至于不能坚持遵医嘱规律服药^[36-40]; 其次, DAAs为特异性抗病毒药, 清除了主要病毒株及肝内病毒株, 对于肝外病毒作用效果如何尚不明确。所以, 为了最大限度地提高治疗效果, 不仅应该对患者反复强调再次感染的风险, 还应进行有关的HCV感染的宣教, 专科护理的帮助也是必不可少的^[41,42]。

3.6 HBV/HCV共感染时采用DAA抗HCV治疗后HBV的激活问题 HBV/HCV共感染的患者可依据单独HCV感染的患者的治疗方案进行治疗, 其持续病毒学应答率(sustained viral response rate, SVR)与单独HCV感染相似^[43,44]。但在抗HCV治疗过程中或是治疗结束后需严密监测HBV DNA变化情况, 因HCV清除后可能引起HBV活跃, 而且HBV再次活跃是不可预知的^[45]。这时建议患者需启用替诺福韦或恩替卡韦治疗HBV^[46]。

4 近两年EASL抗HCV治疗有几点明显改变

2015年EASL会议重点强调以下几点: (1)HCV感染患者的筛查; (2)CHC患者治疗开始的时

间、治疗方案的选择; (3)使用抗HCV药物时, DAAs与其他药物之间的相互作用; (4)特殊人群HCV感染患者的治疗方案选择。然而该指南并未指出标准化治疗方案或者一线治疗方案。

2016年EASL指南相对于2015年EASL指南对抗HCV的治疗做出了很大改动, 具体表现在以下几点: (1)由于DAAs使用过程中的各种优点, HCV感染的任何GT患者, 均不再推荐使用含有IFN的治疗方案, 采用全口服药物治疗; (2)抗HCV治疗过程中, 不建议使用单一DAA, 建议至少使用2个DAA的FDC或者三种药物联合抗HCV, 这再次强调DAA快速应答的重要性; (3)该指南新增2个药物: M2治疗GT 1/4及SOF+VEL治疗所有GT, 除去了SOF+RBV治疗GT 2/3及SOF+SMV治疗GT 1; (4)药物之间的相互作用也做了部分调整, 增加一部分药物之间的相互作用, 如DAAs与抗HIV的药物增加了地达诺新, 同时2015年EASL指南中SOF/LDV与降血脂的吉非罗特之间使用时需调整药物剂量使用, 而2016年EASL指南中SOF/LDV与该药物共同使用时不需调整药物剂量等; (5)该指南首次重点强调HCV感染需行肝移植的患者治疗的具体选择。2016年EASL指南仍没有提出标准化治疗方案或者一线治疗方案。

需注意的是, 在使用DAAs抗HCV治疗过程中, 不会根据HCV RNA的定量结果而改变治疗方案, 因此治疗过程中无需检测HCV RNA, 可在治疗结束时行HCV RNA的定量检测, 根据检查结果明确治疗效果。若治疗结束时, HCV RNA仍可见, 需使用三联DAAs抗病毒治疗, 更有甚可加用DAAs联合IFN治疗; 若治疗结束时HCV RNA不可测, 则需定期随诊检测HCV RNA, 特别是在治疗前、治疗结束后12或24 wk, 而且每次检测最好在同一实验室、使用同种方法检测更有意义^[47-49]。但在不能使用HCV RNA检测技术的国家, 仍使用HCV抗体来明确HCV感染, 这缺少一定根据, 因其在疗程结束后HCV RNA

应用要点

本文对现存的抗HCV治疗的DAAs在使用时可能存在的问题做了分析, 并对抗HCV治疗的未来发展方向做了简明的分析, 引起临床使用时的重视。

同行评价

本文比较详尽地综述了抗HCV治疗的DAA的研究进展, 推荐的治疗方案及其更新, 存在的问题以及未来DAA方案开发的方向, 使临床专业人员能够系统地了解DAA目前的研发现状和临床应用状况, 对指导临床应用DAA具有很好的参考价值。

阴性的情况下, 仍可持续存在, 仅在部分患者中出现抗体消失^[50,51]。

5 未来理想的抗HCV的治疗方案或DAA最佳方案

(1)一种治疗方案适用于所有人群; (2)起初采用比较重的治疗方案; (3)不含RBV的治疗方案; (4)无NS3/4A PI的增敏剂的治疗方案; (5)治疗前不需要检测GT的治疗方案; (6)非特异性治疗(PR治疗方案)+特异性治疗(DAA+RBV)联合使用。

我国已经有学者对PR+DAA+RBV的治疗方案做了研究, 该研究使用danoprevir/r(125/100 mg)一天两次联合Peg a-2a+RBV治疗GT 1 HCV感染的患者, 肝硬化患者治疗24 wk, 无肝硬化的患者治疗12 wk, 其SVR均达90%以上^[52]。由此可见, 非特异性治疗(PR治疗方案)+特异性治疗(DAA+RBV)联合使用未来发展前景较好。

6 结论

基于以上多种因素, 在我国如能采用PR的正规治疗, SVR可以达到70%以上, 故建议对于新的指南在还没有十分明确及部分药物的不良反应及DDI尚不明了的情况下, 身处后DAA时代, 如何更合理的选择及运用抗HCV的治疗方案, 使患者的利益最优化, 还需要进一步深入研究, 千万不要盲目跟进。

7 参考文献

- Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014; 61: S45-S57 [PMID: 25086286 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.07.027]
- Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013; 57: 1333-1342 [PMID: 23172780 DOI: 10.1002/hep.26141]
- Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, Shiffman ML, Schiff E, Ghalib R, Ryan M, Rustgi V, Chojkier M, Herring R, Di Bisceglie AM, Pockros PJ, Subramanian GM, An D, Svarovskaia E, Hyland RH, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Pound D, Fried MW. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 1879-1888 [PMID: 24720702 DOI: 10.1056/NEJMoa1402355]
- Schinazi R, Halfon P, Marcellin P, Asselah T. HCV direct-acting antiviral agents: the best interferon-

- free combinations. *Liver Int* 2014; 34 Suppl 1: 69-78 [PMID: 24373081 DOI: 10.1111/liv.12423]
- American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. 2014 (EB/OL). Available from: <http://www.hcvguidelines.org/printpdf/75>
- WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection (EB/OL). Available from: <http://www.who.int/hiv/topics/hepatitis/en>
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014; 60: 392-420 [PMID: 24331294 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.11.003]
- European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014. *J Hepatol* 2014; 61: 373-395 [PMID: 24818984 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.05.001]
- European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015; 63: 199-236 [PMID: 25911336 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.025]
- European Association for the Study of the Liver. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015; 62: 932-954 [PMID: 26111063 DOI: 10.1002/hep.27950]
- European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017; 66: 153-194 [PMID: 27667367 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.09.001]
- 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2015年更新版). *临床肝胆病杂志* 2015; 31: 1961-1979
- 戴明佳, 方圆, 李春杨, 颜学兵. 欧洲肝病学会最新HCV治疗指南解读及分析. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)* 2015; 9: 126-129
- 戴明佳, 颜学兵. 2014年IDSA及ASLID联合发布抗HCV治疗指南解读. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)* 2015; 9: 442-446
- 戴明佳, 颜学兵. 欧美2014年版抗HCV治疗指南比较分析. *国际流行病学传染病学杂志* 2015; 42: 76-79
- 戴明佳, 颜学兵. 2014年与2015年欧洲肝病学会抗HCV治疗指南比较. *临床肝胆病杂志* 2015; 31: 1595-1598
- United States Food and Drug Administration Drug Safety Communication: FDA warns of serious liver injury risk with hepatitis C treatments Viekira Pak and Technivie. [Press release]. 22 October 2015. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm468634.htm>
- Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kawamura Y, Akuta N, Kobayashi M, Sezaki H, Saito S, Hosaka T, Ikeda K, Kumada H, Kobayashi T. Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2013; 57: 964-973 [PMID: 22991257 DOI: 10.1002/hep.26087]
- van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, Duarte-Rojo A, Heathcote EJ, Manns MP, Kuske L, Zeuzem S, Hofmann WP,

- de Knecht RJ, Hansen BE, Janssen HL. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308: 2584-2593 [PMID: 23268517 DOI: 10.1001/jama.2012.144878]
- 20 Bruno S, Di Marco V, Iavarone M, Roffi L, Crosignani A, Calvaruso V, Aghemo A, Cabibbo G, Viganò M, Boccaccio V, Craxi A, Colombo M, Maisonneuve P. Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population. *J Hepatol* 2016; 64: 1217-1223 [PMID: 27059129 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.01.034]
- 21 Saadoun D, Thibault V, Si Ahmed SN, Alric L, Mallet M, Guillaud C, Izzedine H, Plaisier A, Fontaine H, Costopoulos M, Le Garff-Tavernier M, Hezode C, Pol S, Musset L, Poynard T, Cacoub P. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis: VASCUVALDIC study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1777-1782 [PMID: 26567178 DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208339]
- 22 Sise ME, Bloom AK, Wisocky J, Lin MV, Gustafson JL, Lundquist AL, Steele D, Thiim M, Williams WW, Hashemi N, Kim AY, Thadhani R, Chung RT. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. *Hepatology* 2016; 63: 408-417 [PMID: 26474537 DOI: 10.1002/hep.28297]
- 23 Bhamidimarri KR, Czul F, Peyton A, Levy C, Hernandez M, Jeffers L, Roth D, Schiff E, O'Brien C, Martin P. Safety, efficacy and tolerability of half-dose sofosbuvir plus simeprevir in treatment of Hepatitis C in patients with end stage renal disease. *J Hepatol* 2015; 63: 763-765 [PMID: 26095179 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.004]
- 24 Bhamidimarri KR, Martin P. Finally, safe and effective treatment options for hepatitis C in hemodialysis patients. *J Hepatol* 2016; 65: 7-10 [PMID: 27072190 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.003]
- 25 Hundemer GL, Sise ME, Wisocky J, Ufere N, Friedman LS, Corey KE, Chung RT. Use of sofosbuvir-based direct-acting antiviral therapy for hepatitis C viral infection in patients with severe renal insufficiency. *Infect Dis (Lond)* 2015; 47: 924-929 [PMID: 26365684 DOI: 10.3109/23744235.2015.1078908]
- 26 Perumpail RB, Wong RJ, Ha LD, Pham EA, Wang U, Luong H, Kumari R, Daugherty TJ, Higgins JP, Younossi ZM, Kim WR, Glenn JS, Ahmed A. Sofosbuvir and simeprevir combination therapy in the setting of liver transplantation and hemodialysis. *Transpl Infect Dis* 2015; 17: 275-278 [PMID: 25641426 DOI: 10.1111/tid.12348]
- 27 Wanchoo R, Thakkar J, Schwartz D, Jhaveri KD. Harvoni (Ledipasvir With Sofosbuvir)-Induced Renal Injury. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 148-149 [PMID: 26785666 DOI: 10.1038/ajg.2015.391]
- 28 Andrieux-Meyer I, Cohn J, de Araújo ES, Hamid SS. Disparity in market prices for hepatitis C virus direct-acting drugs. *Lancet Glob Health* 2015; 3: e676-e677 [PMID: 26475012 DOI: 10.1016/S2214-109X(15)00156-4]
- 29 Backmund M, Meyer K, Edlin BR. Infrequent reinfection after successful treatment for hepatitis C virus infection in injection drug users. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1540-1543 [PMID: 15546094 DOI: 10.1086/425361]
- 30 Currie SL, Ryan JC, Tracy D, Wright TL, George S, McQuaid R, Kim M, Shen H, Monto A. A prospective study to examine persistent HCV reinfection in injection drug users who have previously cleared the virus. *Drug Alcohol Depend* 2008; 93: 148-154 [PMID: 17977668 DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2007.09.011]
- 31 Dalgard O. Follow-up studies of treatment for hepatitis C virus infection among injection drug users. *Clin Infect Dis* 2005; 40 Suppl 5: S336-S338 [PMID: 15768344 DOI: 10.1086/427449]
- 32 Grebely J, Knight E, Ngai T, Genoway KA, Raffa JD, Storms M, Gallagher L, Kraiden M, Dore GJ, Duncan F, Conway B. Reinfection with hepatitis C virus following sustained virological response in injection drug users. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1281-1284 [PMID: 20594256 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06238.x]
- 33 Grebely J, Pham ST, Matthews GV, Petoumenos K, Bull RA, Yeung B, Rawlinson W, Kaldor J, Lloyd A, Hellard M, Dore GJ, White PA. Hepatitis C virus reinfection and superinfection among treated and untreated participants with recent infection. *Hepatology* 2012; 55: 1058-1069 [PMID: 22031335 DOI: 10.1002/hep.24754]
- 34 Darke S, Kaye S, Duflo J. Comparative cardiac pathology among deaths due to cocaine toxicity, opioid toxicity and non-drug-related causes. *Addiction* 2006; 101: 1771-1777 [PMID: 17156176 DOI: 10.1111/j.1360-0443.2006.01601]
- 35 Grebely J, Raffa JD, Lai C, Kerr T, Fischer B, Kraiden M, Dore GJ, Tyndall MW. Impact of hepatitis C virus infection on all-cause and liver-related mortality in a large community-based cohort of inner city residents. *J Viral Hepat* 2011; 18: 32-41 [PMID: 20196806 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2010.01279.x]
- 36 Krueger KP, Berger BA, Felkey B. Medication adherence and persistence: a comprehensive review. *Adv Ther* 2005; 22: 313-356 [PMID: 16418141 DOI: 10.1007/BF02850081]
- 37 Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-497 [PMID: 16079372 DOI: 10.1056/NEJMra050100]
- 38 Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 304-314 [PMID: 21389250 DOI: 10.4065/mcp.2010.0575]
- 39 Perrillo RP, Marcellin P. Effect of newer oral antiviral agents on future therapy of chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2010; 15: 13-22 [PMID: 20167987 DOI: 10.3851/IMP1482]
- 40 Lehane E, McCarthy G. An examination of the intentional and unintentional aspects of medication non-adherence in patients diagnosed with hypertension. *J Clin Nurs* 2007; 16: 698-706 [PMID: 17402951 DOI: 10.1111/j.1365-2702.2005.01538.x]
- 41 Alavian SM, Aalaei-Andabali SH. Education by a nurse increases the adherence to therapy in chronic hepatitis C patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 203; author reply 203 [PMID: 21839708 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.08.004]
- 42 Rodis JL, Kibbe P. Evaluation of medication adherence and quality of life in patients with

hepatitis C virus receiving combination therapy. *Gastroenterol Nurs* 2010; 33: 368-373 [PMID: 20890160 DOI: 10.1097/SGA.0b013e3181f443cb]

43 Potthoff A, Manns MP, Wedemeyer H. Treatment of HBV/HCV coinfection. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 919-928 [PMID: 20166841 DOI: 10.1517/14656561003637659]

44 Potthoff A, Wedemeyer H, Boecher WO, Berg T, Zeuzem S, Arnold J, Spengler U, Gruengreiff K, Kaeser T, Schuchmann M, Bergk A, Forestier N, Deterding K, Manns MP, Trautwein C. The HEP-NET B/C co-infection trial: A prospective multicenter study to investigate the efficacy of pegylated interferon-alpha2b and ribavirin in patients with HBV/HCV co-infection. *J Hepatol* 2008; 49: 688-694 [PMID: 18490077 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.03.028]

45 Potthoff A, Berg T, Wedemeyer H. Late hepatitis B virus relapse in patients co-infected with hepatitis B virus and hepatitis C virus after antiviral treatment with pegylated interferon-a2b and ribavirin. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 1487-1490 [PMID: 19900055 DOI: 10.3109/00365520903329585]

46 Sulkowski MS, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL, Moore RD. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. *AIDS* 2004; 18: 2277-2284 [PMID: 15577540 DOI: 10.1097/00002030-200411190-00008]

47 Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotsky JM. Overestimation and underestimation of hepatitis C virus RNA levels in a widely used real-time polymerase chain reaction-based method. *Hepatology* 2007; 46: 22-31 [PMID: 17525931 DOI: 10.1002/hep.21656]

48 Sarrazin C, Shiffman ML, Hadziyannis SJ, Lin A, Colucci G, Ishida H, Zeuzem S. Definition of rapid virologic response with a highly sensitive real-time PCR-based HCV RNA assay in peginterferon alfa-2a plus ribavirin response-guided therapy. *J Hepatol* 2010; 52: 832-838 [PMID: 20385421 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.01.030]

49 Vermehren J, Kau A, Gärtner BC, Göbel R, Zeuzem S, Sarrazin C. Differences between two real-time PCR-based hepatitis C virus (HCV) assays (RealTime HCV and Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan) and one signal amplification assay (Versant HCV RNA 3.0) for RNA detection and quantification. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 3880-3891 [PMID: 18799708 DOI: 10.1128/JCM.00755-08]

50 Chevaliez S, Pawlotsky JM. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 1031-1048 [PMID: 19187865 DOI: 10.1016/j.bpg.2008.11.004]

51 Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2012; 55 Suppl 1: S43-S48 [PMID: 22715213 DOI: 10.1093/cid/cis368]

52 Kao JH, Tung SY, Lee Y, Thongsawat S, Tanwandee T, Sheen IS, Wu JJ, Li H, Brennan BJ, Zhou J, Le Pogam S, Najera I, Thommes JA, Hill G. Ritonavir-boosted danoprevir plus peginterferon alfa-2a and ribavirin in Asian chronic hepatitis C patients with or without cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 1757-1765 [PMID: 26992248 DOI: 10.1111/jgh.13374]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和 *World Journal of Gastroenterology*(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

